

PARIJS

Faculté de Médecine Pitié Salpêtrière

Année 1971

N°

111

THESE

pour le Doctorat en Médecine (Diplôme d'Etat)
par

Monsieur Jacques SCHILLER

né le 28 Janvier 1938 à Tananarive (Madagascar)

Présentée et soutenue publiquement le

1971.

Contribution à l'étude des formes hémorragiques
de la fièvre typhoïde. A propos d'une observation
personnelle.

Président : M. PAYET, Professeur

Faculté de Médecine Pitié Salpêtrière

Année 1971

N°

THESE

pour le Doctorat en Médecine (Diplôme d'Etat)
par

Monsieur Jacques SCHILLER

né le 28 Janvier 1938 à Tananarive (Madagascar)

Présentée et soutenue publiquement le

1971.

Contribution à l'étude des formes hémorragiques
de la fièvre typhoïde. A propos d'une observation
personnelle.

Président : M. PAYET, Professeur



A ma femme et à mes enfants,

A mes parents,

A mes amis,

A tous ceux qui de près ou de loin se
sont intéressés à nos études.

A Monsieur le Professeur PAYET
qui m'a fait le grand honneur d'accepter
la présidence de cette thèse.

I. Introduction.

Décrite par LOUIS en 1829, la fièvre typhoïde fut étudiée peu après par TROUSSEAU sous le nom de dothiénentérie, par BRETONNEAU sous celui de dothiénentérite; à partir de 1881 et grâce à EBERTH, on en connut le germe responsable, une bactérie en bâtonnet animée de mouvements très vifs.

Mais ces étapes successives, pour importantes qu'elles fussent, ne faisaient pas perdre à la maladie son habituelle gravité. On demeura pratiquement désarmé à son égard, jusqu'à l'avènement de l'antibiothérapie, et plus précisément la découverte du chloramphénicol, par BURKHOLDER en 1947, par GOTTLIEB en 1948; il s'agissait d'une substance à pouvoir antibiotique élaborée par un champignon, le *Streptomyces venezuela*, très active vis-à-vis des Salmonelloses en général, éberthiennes en particulier.

On obtient ainsi, rapidement, et plus particulièrement après que le chloramphénicol eut été synthétisé, des résultats thérapeutiques spectaculaires. Mais très rapidement, aussi, des accidents survinrent, redonnant à la typhoïde les aspects qu'elle avait antérieurement présentés dans ses formes graves: syndrome nerveux, état de choc, hémorragies. On finit par constater que l'emploi de doses massives d'antibiotique avait pour redoutables conséquences la destruction des

germes pathogènes et la libération de quantités importantes de toxines microbiennes: en somme, on réalisait une typhoïde gravissime, massive. En corrigeant la posologie, on est arrivé à traiter efficacement et sans danger la plupart des fièvres typhoïdes qui guérissent aujourd'hui sans séquelles dans un très fort pourcentage de cas.

C'est pourquoi nous avons accordé un intérêt tout particulier à quelques observations récentes de typhoïde ayant donné lieu à des complications sévères, manifestations encéphalitiques, hémorragies, évolution récidivante.

Nous avons détaché de ces quelques observations celle qui est relative à des accidents hémorragiques, d'abord parce qu'il s'agit d'un exemple actuellement rare de cette possibilité, ensuite parce que les travaux récents ont cherché une explication pathogénique intéressante en faisant intervenir un trouble endovasculaire de la coagulation. Il est curieux en outre de constater que cette séduisante conception pathogénique rejoint les notions antérieures classiques, telle le phénomène de REILLY avec intervention d'un facteur neuro-végétatif sous l'action de toxines bactériennes.

Un autre élément d'intérêt de l'observation que nous présentons ici, et qui sera le point de départ de notre travail est qu'il s'agit d'un malade marocain chez qui la maladie s'est déclarée peu après un séjour dans son pays d'origine. Précisément, une recherche bibliographique nous a montré qu'en Afrique du Nord, on continuait à observer des fièvres

typhoïdes sévères, telles qu'on n'en observe plus qu'exceptionnellement dans notre pays. Il est difficile de préciser si le facteur ethnique intervient, si le germe pathogène connaît outre Méditerranée une virulence particulière, si enfin le diagnostic survient trop tardivement, le traitement ne s'attaquant plus qu'à des formes déjà évoluées, notion exclue dans notre observation, puisque tout a été mis en oeuvre en temps utile pour lutter contre les complications survenues.

Intérêt dogmatique et intérêt pratique se conjuguent donc lorsqu'il s'agit d'étudier les formes hémorragiques de la typhoïde. Le cas observé méritait d'être rapporté et, si possible, expliqué.

Pour faire de la question un exposé aussi complet que possible, nous avons établi et suivi le plan de travail que voici:

Tout d'abord, nous rapporterons notre observation concernant chez un sujet marocain de 26 ans une typhoïde compliquée d'hémorragies intestinales profuses avec état de choc;

nous replacerons ensuite ce type d'accident parmi les complications possibles de la maladie;

nous nous attacherons alors à mieux préciser la fréquence, les aspects cliniques et biologiques, l'évolution du syndrome hémorragique;

nous aborderons alors l'étude physiopathogénique de cette complication qui, nous le verrons, dépend d'un mécanisme susceptible de rendre compte également des autres formes graves,

cardiaques, neurologiques, à rechute, de la fièvre typhoïde.

Nous terminerons sur un plan plus pratique, en indiquant quelle attitude thérapeutique il convient d'adopter devant ces formes sévères en général, hémorragiques en particulier. Outre des mesures symptomatiques, la recherche du retour à une hémostasie normale, un renforcement de l'endothélium vasculaire, on s'efforcera de protéger l'organisme dans son ensemble de cette agression toxinique à laquelle les différents appareils et organes sont susceptibles de répondre selon leur fragilité individuelle et leur mode réactionnel propre. Le fait que chez un même malade, il est possible d'observer et un syndrome cardiaque et un syndrome neurologique serait un argument en faveur de l'unicité du facteur responsable de l'agression, et du polymorphisme des réponses ainsi déclenchées. Mais nous entrons là dans le domaine des hypothèses, et mieux vaut pour le moment nous en tenir aux faits concrets. Voici donc notre observation.

II. Observation .

Monsieur B... Abdallah, sujet marocain de 26 ans, est d'abord hospitalisé en service de chirurgie pour selles sanglantes survenant à la suite d'un épisode de constipation opiniâtre, quelques vomissements et d'un léger amaigrissement, persistant pendant une huitaine de jours.

A l'entrée, on constate une hyperthermie à 39°3 avec un pouls à 92, donc dissocié, mais régulier et bien frappé;

un subictère conjonctival ;

au niveau de l'abdomen, aucun signe particulier, hormis un léger météorisme ;

le toucher rectal est très douloureux, le doigtier revient sanglant. Il n'y a pas d'hémorroïdes, et les parois intestinales sont souples.

Examens complémentaires: une numération formule sanguine donne globules rouges 3 500 000

globules blancs 6 500 dont 70% neutrophiles
22% lymphocytes

un taux de prothrombine à 72%.

Les hémocultures reviendront toutes positives et une *Salmonella Typhi* sera isolée.

Le sérodiagnostic est positif pour:

S. Typhi (O) au 1/ 1 600

(H) au 1 / 100.

On institue alors un traitement par Chloramphénicol à doses très progressives.

Quarante huit heures plus tard, on note:

-des vomissements, qui seront calmés par Primpéran* en injections intra-musculaires;

- une diarrhée, peu abondante;

- une chute tensionnelle à 9/5;

- plusieurs moelenas.

Cette situation alarmante motive le transfert du malade en milieu spécialisé où on lui passe d'emblée environ deux litres de sang. Toutefois la tension artérielle continue à chuter à 6,5/...

Une rectoscopie pratiquée d'urgence ne montre pas d'ulcération thermométrique.

En réanimation, on constate que la tension artérielle est à 5/..., le pouls à 120, l'hématocrite à 30%.

On met en place un cathéter sous-clavier par lequel on passe en quatre heures deux litres de sang: la tension artérielle remonte à 9/.. et l'hématocrite à 34%.

Dans la nuit il reçoit encore deux litres, 5 de sang, mais la tension artérielle ne dépasse pas 9 pour le maxima.

Au début de la matinée suivante, une nouvelle chute tensionnelle doit être compensée par un flacon de sang. Dans la journée, la tension artérielle se maintient vers 8-9 au prix de transfusions sanguines rapides: six flacons de sang, les deux derniers étant de sang frais sur matériel siliconé.

Le malade a présenté des selles de sang rouge. L'abdomen est peu sensible. La pose d'une sonde gastrique ramène un liquide d'abord bilieux, puis légèrement hémorragique.

Le chirurgien est consulté dans l'après-midi, mais la difficulté où l'on est de savoir s'il s'agit de lésions diffuses ou chirurgicales localisées justifiées d'un geste d'hémostase amène à temporiser.

L'étude de l'hémostase sur les prélèvements faits dès son entrée en milieu spécialisé montre:

- un complexe prothrombique modérément altéré,
- une thrombopénie à 76 000 le matin,
à 110 000 le soir;
- une fibrinopénie à 0,90.

Le jour suivant, le malade reçoit encore trois autres flacons de sang sur matériel siliconé, ce qui permet de maintenir la tension artérielle autour de 9/6 avec un pouls à 80.

Le malade n'urinait pratiquement plus depuis 24 heures, on le sonde; le retrait de la sonde urétrale déclenche une hématurie de sang rouge, abondante (environ 450cc) qui motive le passage de deux nouveaux flacons de sang.

La fibrine est à 1,20 g; les plaquettes sont à 136 000. Le taux de prothrombine est à 60%, le temps de HOWELL est à deux minutes 45 (témoin: une minute 30).

Au cours de ces trois jours, le malade a donc reçu douze litres et demi de sang et il en recevra encore 900 cc le quatrième jour.

Puis l'évolution va se faire dans un sens favorable:

- les saignements disparaissent;
- la tension artérielle se stabilise autour de 11/7;
- le pouls reste autour de 80;
- la diurèse reprend, l'urée sanguine baisse;
- les selles redeviennent normales.

On trouvera dans le tableau ci-contre, page 9, l'évolution des facteurs de la coagulation.

En résumé: ce malade a présenté un syndrome hémorragique lors du second septennaire d'une fièvre typhoïde avec hémorragies viscérales, principalement intestinales, avec état de choc. Il a reçu environ treize litres de sang.

Les troubles de l'hémostase observés peuvent à juste titre être incriminés dans le déterminisme de ces hémorragies.

L'hypothèse d'une coagulopathie de consommation semble pouvoir être retenue, compte tenu des données actuellement admises dans ce domaine comme nous y reviendrons plus loin (Ch. VI. Physiopathogénie).

Le traitement, transfusions, antibiothérapie au chloramphénicol, puis en milieu spécialisé au solnicol pendant deux jours et à l'ampicilline pendant tout le reste de l'hospitalisation a permis d'obtenir une évolution favorable.

Au total, le malade a été hospitalisé pendant un mois.

Evolution des facteurs de la coagulation

	24-9-70	25-9-70	25-9-70 22h45	26-9-70	27-9-70	29-9-70	2-10-70
plaquettes		110 000	110 000	136 000	80 000	134 000	200 000
complexe prothrombique		50%	50%		100%		
prothrombine	48%	55%	55%	74%	90%	84%	100%
proconvertine et Stuart	43%	42%	42%	88%	90%	100%	100%
accélérine	45%	60%	60%	60%	100%	80%	100%
temps de Howell malade témoin	2'15 1'30	1'30 1'30	1'30 1'30	2'45 1'30	1'30 1'30	2'15 1'30	2' 1'30
fibrinogène		0,90	0,90	1,2	1,1	1,3	
lyse du caillot	0	0			0		
rétraction du caillot	N.				N.		
hématocrite	30%	29%	26%	29%	34%	35%	37%

III. Place des complications hémorragiques dans les formes graves de la fièvre typhoïde.

Les diverses modalités évolutives selon lesquelles une fièvre typhoïde peut quitter le qualificatif habituel de " bénigne " pour entrer dans la catégorie des formes graves, même si elles ne sont pas mortelles, nous semblent devoir être rappelées succinctement ici, d'autant plus qu'il nous a été permis de relever, dans le service, des cas illustrant outre les complications hémorragiques qui restent au centre de notre travail, des complications neurologiques, -encéphalitiques- cardiaques et des rechutes.

Les statistiques disponibles actuellement, les plus étendues, concernent surtout des cas recueillis en Afrique du Nord; nous avons dit plus haut qu'alors que la typhoïde grâce à une antibiothérapie appropriée avait le plus souvent perdu ses anciens caractères de gravité, elle semblait les retrouver en milieu Nord-Africain. Nous attachons à ces statistiques une particulière attention puisque notre malade était d'origine marocaine.

Une équipe de médecins militaires, THABAUT, CURIoux, ANTOINE LAURENS-BERGE, NERON de SAINT-JULIEN et PECHOUX a publié en 1964 les résultats d'un travail portant sur 176 cas de fièvres typho-paratyphoïdes ayant frappé les contingents



gents militaires entre janvier 1961 et décembre 1962. Ces auteurs ont rappelé l'histoire des fièvres typho-paratyphoïdes en milieu militaire, maladies dont l'incidence devint minime à partir de la vaccination TAB obligatoire.

Les contingents stationnés en Afrique du Nord, dûment vaccinés ont pourtant payé un lourd tribut à la maladie; sur l'ensemble des cas nous avons noté

- 20 % de vaccinés,
- 46,8% de revaccinés,
- 25,1% de vaccinations en cours,
- 8,1% de non vaccinés.

Un tiers des typhoïdes observées sont survenues chez des sujets mal ou non immunisés.

Rappelons rapidement ce que sont les "formes habituelles", de gravité très modérée, et présentant les caractéristiques cliniques classiques. Début par un état fébrile l'ascension progressive, troubles digestifs à type de diarrhée, nausées, vomissements, céphalées, malaise général, le diagnostic pouvant être évoqué dans les trois quarts des cas.

A la période d'état,

- courbe thermique en plateau, mais parfois aussi de type pseudoepalustre,
- asthénie constante,
- céphalée surtout nocturne, insomnie,
- tuphos exceptionnel,
- pouls dissocié,
- fréquemment splénomégalie modérée.

tels sont les éléments du tableau clinique. L'évolution se fait rapidement vers la guérison sous l'effet de la thérapeutique, avec apyrexie complète et définitive dans la moitié des cas.

Il n'est d'ailleurs pas rare que l'apyrexie et la disparition de tous les symptômes se produisent avant l'établissement du diagnostic biologique, avant que l'antibiothérapie spécifique ait été mise en oeuvre.

Il existe donc une certaine proportion de fièvres typhoïdes qui ne portent pas en elles les éléments d'une évolution grave.

Si les formes graves et compliquées sont rares, numériquement parlant, elles sont préoccupantes pour leur pronostic.

L'essentiel de ces complications est représenté par les manifestations encéphalitiques, persistance de l'hyperthermie, signes neuropsychiques différents du typhos puisqu'il s'agit d'un état d'agitation permanente accompagnée d'un syndrome confuso-onirique à majoration nocturne, avec insomnie totale, désorientation temporo-spatiale, idées délirantes, trémulation des extrémités et de la langue, diarrhée profuse, météorisme abdominal intense.

Nous avons nous-même observé un tel tableau encéphalitique ayant débuté par une hyperthermie rebelle à une antibiothérapie banale pendant huit jours. La dissociation du pouls à 100 pour une température de 40° fait pratiquer une hémoculture identifiant une *Salmonella Typhi*; le diagnostic est confirmé par la sérologie. Le tableau encéphalitique avec troubles extra-pyramidaux et signes irritatifs pyramidaux

devait rapidement régresser sous l'action de la corticothérapie. L'évolution de l'infection éberthienne a été par ailleurs favorable.

Les complications cardiovasculaires de la typhoïde auraient dû également disparaître avec l'antibiothérapie spécifique de la typhoïde. Pourtant bien des auteurs continuent à les considérer comme un des dangers majeurs de la maladie. THIODET, FOURRIER et ARROYO (1959, Alger) pensent que c'est dans le métabolisme cellulaire du myocarde qu'il faut rechercher l'étiopathogénie de ces accidents typhiques. La myocardite éberthienne est une myocardose métabolique où le potassium joue un rôle de premier plan. Ces manifestations cardiovasculaires dont la fréquence n'a pas été atténuée par l'antibiothérapie spécifique ni par la corticothérapie, peuvent et doivent être évitées par une réhydratation fonctionnelle, un apport énergétique et potassique suffisant pour empêcher l'épuisement cellulaire. En cas de désordres sympathiques intenses et pour limiter les conséquences de l'agression à la phase initiale de la maladie, les auteurs algérois préconisent le traitement neuroplégique selon REILLY qui atténuera l'irritation neuro-végétative responsable des perturbations métaboliques et maintiendra le potentiel de membrane cellulaire.

Nous avons nous-même observé chez un malade atteint de typhoïde, celui-là même présentant le syndrome encéphalitique décrit plus haut, une myocardite évoluant par poussées de un à trois jours séparées par des périodes d'accalmie. L'électrocardiogramme témoignait de troubles de la conduction inter-

interauriculo-ventriculaire et de la repolarisation.

Une autre forme de fièvre typhoïde grave, est celle qui est marquée de rechutes. Dans un délai plus ou moins long, une ou plusieurs semaines après l'arrêt du traitement, on voit la fièvre reprendre. L'hémoculture confirme bactériologiquement la rechute qui cédera facilement ~~par la~~ reprise de l'antibiothérapie. Cette complication est estimée à 3-10 % des cas selon les statistiques récentes.

Chez un sujet marocain de 25 ans, traité correctement pour une fièvre typhoïde authentique pendant trois semaines, on observe 48 heures après sa sortie d'hôpital des céphalées progressives avec vertiges et bourdonnements d'oreille, et deux jours plus tard encore, le malade nous revient en hyperthermie à 40°, avec un pouls à 120 bien frappé, une tension artérielle à 10/5. Les céphalées et vertiges persistent, il existe un état nauséux permanent, une constipation tenace et une anorexie totale. Les hémocultures sont de nouveau positives à *Salmonella Typhi*, germe sensible à tous les antibiotiques courants. Un traitement à l'ampicilline à doses progressivement croissantes, passant de 500 mg à 1, puis 1,50g et jusqu'à 4 grammes par jour, rétablit lentement la situation qui est normale au bout de trois semaines sauf une perte pondérale de 10 kg.

Une seconde observation très voisine, encore que concernant un homme de 52 ans, d'origine européenne, est celle d'une typhoïde avec atteinte hépatique cédant en deux semaines tant cliniquement que biologiquement à l'antibiothérapie.

Mais quinze jours après l'arrêt du chloramphénicol, la fièvre réapparaît à 39,4 avec un pouls dissocié à 84, un certain état confusionnel, ictère persistant, et séro-diagnostic à nouveau positif, de même que l'hémoculture. Il s'agissait d'une rechute résistante, la défervescence n'étant atteinte qu'au bout de 18 jours de traitement par Ampicilline et Tifomycine , relayé par l'Ampicilline seule. Les examens biologiques se négativent lentement.

Ainsi, malgré l'antibiothérapie spécifique, malgré la vaccination TAB, il existe encore des formes sévères et compliquées de fièvre typhoïde. Les statistiques les plus récentes (Enquête I.N.S.E.R.M. 1967) relèvent 3 % de formes hémorragiques parmi les fièvres typhoïdes répertoriées. C'est pourquoi nous avons détaché notre observation, qui va maintenant être le point de départ d'une étude consacrée uniquement à ces fièvres typhoïdes hémorragiques, aussi intéressantes sur le plan dogmatique que sur le plan pratique.

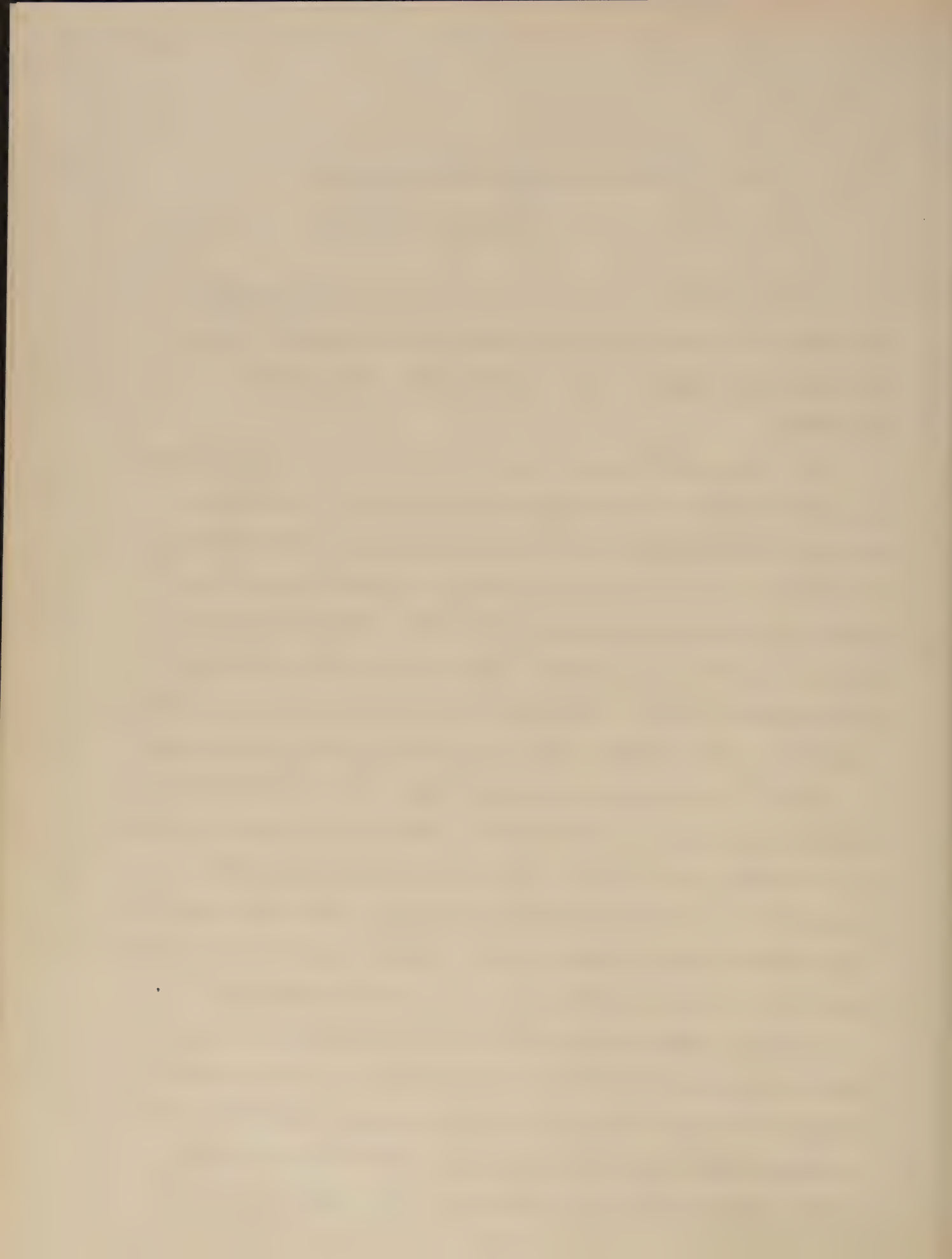
IV. La fièvre typhoïde hémorragique.

Nous en verrons d'abord la fréquence, l'expression clinique et biologique, pour consacrer un chapitre à part à la physiopathogénie telle qu'elle est actuellement envisagée.

Dès 1841, LOUIS avait individualisé sur le plan clinique les manifestations hémorragiques de la fièvre typhoïde, ce que devaient également étudier BOUILLAUD puis GRIESINGER qui invoque le rôle du "génie épidémique". OSLER s'était intéressé à la question. Puis en 1910 ROBIN, FIESINGER et M.P. WEIL décrivaient un syndrome hémorragique tardif de la dothiènthérie qu'ils intégraient dans le chapitre, fort vaste d'ailleurs, des maladies hémorragiques de nature infectieuse.

Mais c'est vraiment avec P.E. WEIL qu'est décrite l'hémogénie des maladies infectieuses: hémogénie typhique décrite par AUDIBERT, par RAYBAUD, entre 1927 et 1945. RAYBAUD à la lumière de dix-neuf observations distingue les formes patentes cliniquement hémorragiques, et les formes latentes, que révèle seulement un examen systématique de la crase sanguine.

REILLY, MARQUEZY, TARDIEU se sont efforcés de donner une explication satisfaisante de ces hémorragies; un rôle primordial est donné à une action de la toxine typhoïdique sur le sympathique, ce qui explique plus particulièrement les lésions intestinales, les hémorragies des plaques de PEYER;



sur le plan anatomopathologique, la vascularite, les suffusions hémorragiques des viscères réalisent le syndrome malin des maladies infectieuses.

Depuis l'emploi du chloramphénicol, on a vu disparaître de tels accidents hémorragiques chez les typhiques correctement soignés. Puis, peut-être pour donner raison à GRIESINGER et à son génie épidémique, certaines épidémies récentes, observées une fois encore en Algérie, ont comporté à nouveau la forme hémorragique constatée dans 86 des 400 typhoïdes suivies par DESTAING et GRANGAUD à partir de 1963. La question s'est posée de savoir pourquoi les fièvres typhoïdes hémorragiques, si rares dans le monde occidental et non décrites à Alger avant 1960, sont devenues brusquement fréquentes en Afrique du Nord - et sans doute dans d'autres pays en voie de développement. On sait qu'au début de l'antibiothérapie spécifique de la fièvre typhoïde des accidents perforatifs et hémorragiques sont survenus, parce que le chloramphénicol avait été donné à fortes doses, or, *in vitro*, cet antibiotique inhibe la synthèse des protéines et des acides nucléiques; on a pensé également à une réaction allergique avec anticorps anti-chloramphénicol, à un déficit enzymatique génétique. Mais le syndrome hémorragique survient, dans la majorité des cas, avant que le traitement ne soit mis en oeuvre. Et ailleurs, cette recrudescence des formes hémorragiques n'a pas été signalée dans le monde; exceptionnellement, le chloramphénicol a pu provoquer des aplasies médullaires, ce qui est bien différent du syndrome hémorragique.

Le germe est-il en cause? Les travaux de P. NICOLLE typant les bacilles d'Eberth dans la région algéroise n'indiquent pas de potentialité hémorragique. Il en est de même pour notre malade dont le germe a été typé. Plus vraisemblable, serait l'écologie du bacille d'Eberth, c'est-à-dire le terrain sur lequel la maladie s'est développée sous sa forme hémorragique qu'il faudrait incriminer. DESTAING qui a recueilli ses cas parmi la population civile indigène, insiste sur la maigreur, la malnutrition, les polycarences en protides et en vitamines, acide folique surtout, responsables d'anémies nutritionnelles macrocytaires et mégalo-blastiques (observées surtout par A. PORTIER chez la femme musulmane enceinte). C'est ce terrain particulièrement défavorable qui rendrait compte des formes hémorragiques de la typhoïde, plus facilement réalisées à partir d'un germe peut-être plus virulent.

Le syndrome hémorragique de la fièvre typhoïde n'est pas univoque et la forme intestinale est rarement observée. Sur les 86 cas observés par DESTAING et GRANGAUD, on constate en effet trois répartitions topographiques, cutanée, muqueuse et viscérale;

sur 86 fièvres typhoïdes hémorragiques, 41 se sont compliquées de purpura cutané: purpura pétéchial dans 26 cas, en flaqes dans 7 cas, en coulées dans 5 cas et en purpura maculo-pétéchial dans 3 cas;

31 se sont compliquées d'hémorragies muqueuses: 22 fois sous la forme d'épistaxis, 16 fois sous forme d'hémorragies labiales, 11 fois sous forme d'hémorragies linguales et 21 fois sous forme de gingivorragies;



21 se sont compliquées d'hémorragies viscérales: 2 fois sous forme d'hématurie, 2 fois sous forme de crachats sanguants, 2 fois sous forme de métrorragies, 2 fois sous forme d'hématémèses, enfin 13 fois sous forme d'hémorragies intestinales qui représentent ainsi plus de 50 % des hémorragies viscérales mais moins de 25 % de tous les syndromes hémorragiques typhoïdiques.

C'est donc le purpura cutané qui occupe le devant de la scène, isolément ou en association avec les hémorragies muqueuses. Le purpura cutané est observé au cours du second septennaire, parfois avant tout traitement, dès l'hospitalisation, parfois aussi secondairement, après cinq à dix jours d'antibiothérapie spécifique. Celle-ci est donc à l'évidence hors de cause.

Le purpura cutané typhique est polymorphe: pétéchial surtout, composé d'éléments punctiformes ne s'effaçant pas à la pression, vibices aux zones de frottement ou aux plis parfois; ou encore flaqes hémorragiques aux contours irréguliers, plus rarement coulées confluentes étendues qui peuvent coexister avec des pétéchies; enfin aspects maculo-pétéchiaux très évocateurs de l'éruption du typhus.

Ces lésions occupent surtout les régions thoraciques et abdominales. Parfois le siège est sous-claviculaire, rarement lombaire, parfois encore les lésions occupent les membres; très exceptionnellement elles sont généralisées. Numériquement les taches purpuriques varient entre 30 et 200.



Au purpura cutané s'associent fréquemment des hémorragies muqueuses, le plus souvent sous forme d'épistaxis, véritable signal d'alarme puisque précoce, au cours du premier septennaire. Répétées, bénignes, elles doivent représenter un signe d'appel. ALLEN, NOMANBOY, GREEN et DUNEA en 1969 ont rapporté une observation très caractéristique concernant un garçon de 19 ans, Mexicain, hospitalisé pour fièvre, épistaxis et état confus. Le début remonte à trois semaines, avec anorexie, malaise, céphalée, puis récemment fièvre, épistaxis, selles brunes assez liquides. La température est à 40° avec un pouls à 104, une tension artérielle à 11/8; des croûtes de sang séchés adhèrent sur les lèvres et les narines. On constate une discrète éruption purpurique qui pâlit à la vitropression avec des éléments maculo-papuleux occupant le cou, le thorax, le dos et la partie supérieure de l'abdomen. Les selles donnent une réaction à la benzidine faiblement positive. L'évolution est d'abord dramatique, avec des pétéchies sous-conjonctivales, des ecchymoses, puis des hémorragies intestinales assez importantes pour nécessiter plusieurs transfusions sanguines. Quatre hémocultures ont été positives pour *Salmonella Typhi* groupe D avec des taux de fixation du complément à 1 640 pour les antigènes O et H.

L'observation se rapproche beaucoup de la nôtre en ce qui concerne l'évolution des facteurs de coagulation sanguine chez ce malade:

le taux de fibrinogène en mg pour 100 ml, normalement de 200-400 a été de 106 au 1er jour, de 90 au 4e jour, de 123 au 6e jour, de 246 au 9e jour, de 276 au 12e jour, de 273 au 16e jour;

le taux de prothrombine en %, normalement de 50-150, a été chez le malade de 51% le 1er jour, 50% le 4e jour, nul le 6e jour, 163% le 9e jour, 149% le 12e jour, 195% le 16e jour;

le facteur V accélélerine en % normalement de 50-150% a été de 66% au 1er jour, 86% au 4e, indéterminable au 6e, 110% au 9e, 130% au 12e et 153% au 16e jour;

le facteur VIII en %, déterminé selon la méthode de BIGGS et MAC FARLANE, normalement de 50-150% a été de 100% au 1er jour, 286% au 4e, 200% au 6e, 200% au 9e, 285% au 12e et 133% au 16e jour;

quant aux plaquettes sanguines, par mm³ normalement entre 150 000 et 300 000, elles ont été chez le malade de ALLEN de 29 000 le 1er jour, 48 500 le 4e, 52 000 le 6e, 69 000 le 9e, 126 000 le 12e et 169 000 le 16e jour. ALLEN explique cette forme hémorragique de la fièvre typhoïde par la présence d'une "coagulopathie", dont nous reparlerons en détail plus loin à propos de la physiopathogénie de ces accidents.

Nous revenons aux formes anatomocliniques du syndrome hémorragique, les hémorragies muqueuses, outre l'épistaxis, pouvant prendre la forme de lésions gingivales, linguales, labiales. Cet ensemble réalise la "bouche hémorragique", non constante mais qui frappe à priori si elle existe et qui réalise un signe évocateur de grande valeur, voire de certitude diagnostique.

Les hémorragies viscérales, moins fréquentes que les purpuras cutanés et muqueux, sont surtout dominés par les hémorragies intestinales. Celles-ci sont cependant moins fréquentes, moins spectaculaires depuis le traitement antibio-

tique spécifique. C'est au cours du deuxième septennaire qu'elles apparaissent le plus souvent, mais sur un mode relativement discret, souvent associées au purpura cutané, aux hémorragies muqueuses. Généralement elles se traduisent par un méloena prolongé. Les autres hémorragies viscérales sont devenues exceptionnelles.

Le syndrome hémorragique ainsi constitué prend des aspects cliniques variables: minime, il risque de passer pratiquement inaperçu, pour ne se traduire que par les tests de l'hémostase, la recherche minutieuse faisant tout au plus apparaître quelques points purpuriques.

Discret, le tableau se limite à un purpura léger, réduit à une vingtaine de taches pétéchiqes thoraco-abdominales ou claviculaires, des saignements buccaux et gingivaux banaux.

Majeur, le tableau est bruyant, avec son purpura cutané important, ses hémorragies muqueuses abondantes, la menace d'hémorragies viscérales. Ces complications hémorragiques peuvent fort bien survenir au cours d'une fièvre typhoïde que tout faisait prévoir banale, bénigne même; mais parfois aussi elles apparaissent au cours d'une typhoïde maligne, avec encéphalite profonde, déshydratation intense. De telles formes malignes risquent d'en imposer pour un typhus, surtout si les circonstances privent le médecin d'un contrôle biologique.

Par contre, le diagnostic de typhoïde étant établi, la nature du syndrome hémorragique est rapidement certaine. S'y ajoute l'intérêt des tests de l'hémostase dont les résultats peuvent être schématisés comme suit, aussi bien selon notre

propre observation que selon les constatations faites par d'autres auteurs:

thrombopénie pratiquement constante, elle donne des taux de 100 000 plaquettes dans la moitié des cas, mais elle descend souvent au-dessous de 50 000 et même de 20 000 plaquettes;

rétraction du caillot: elle est pratiquement nulle;

fibrinopénie: elle est fréquente, avec des taux égaux ou inférieurs à 2 g;

émiettement du caillot, qui explore la fibrinolyse (si un test de lyse des euglobulines ne peut être fait) et est trouvé souvent augmenté à ++ à la quatrième heure;

thrombo-élastogramme: il est souvent profondément modifié, en particulier en ce qui concerne sa constante amplitude maxima, somme des valeurs du fibrinogène et des plaquettes. DESTAING, sur 36 thrombo-élastogrammes, trouve 23 fois une amplitude maxima diminuée: au lieu de la valeur moyenne normale de 66 mm, des chiffres de 60 et 50 mm ont été trouvés 7 fois, de 50 et 40 mm quatre autres fois, 40 et 30 mm six fois, au-dessous de 30 mm dans six cas.

Le reste de l'hémostase est le plus souvent normal, la fragilité vasculaire est rarement trouvée, contrairement à la notion pathogénique d'une vascularite responsable des hémorragies infectieuses.

Le complexe prothrombique a été trouvé satisfaisant par DESTAING dans 17 des 24 cas explorés. Le temps de Quick: lorsqu'il est abaissé au-dessous de 70% doit probablement relever du défaut de fibrinogène et non d'une atteinte du

complexe prothrombique.

Le myélogramme pratiqué par DESTAING dans six cas n'a pas montré d'atteinte des lignées rouge et blanche, mais un nombre de mégakariocytes double ou triple de la normale.

Les déficits des différents temps de l'hémostase peuvent se grouper diversement et réaliser ainsi des tableaux hématologiques différents des fièvres typhoïdes hémorragiques:

- des formes avec atteinte vasculaire isolée: rares, plaquettes et fibrinogène sont normaux, alors que cliniquement existe un syndrome de purpura cutané, épistaxis, méloena, plaquettes 110 000, fibrinogène 5,50 g, amplitude maxima du thrombo-élastogramme à 69 mm, taux de prothrombine à 70 %, mais signe du brassard nettement positif (cas de DESTAING et GRANGAUD)

- des formes avec déficit plaquettaire isolé, plus fréquentes comportant par exemple un purpura cutané, un signe du brassard négatif, un fibrinogène à 5 g, des plaquettes à 43 000 avec rétraction du caillot à + et une amplitude maxima du thrombo-élastogramme à 53 mm (cas de DESTAING);

- des formes avec fibrinopénie isolée, plaquettes à 200 000 mais fibrinogène à 1,90 g lors de l'apparition des pétéchies au cours d'une typhoïde à rechutes, dont un cas a été rapporté par GRANGAUD;

- des formes mixtes enfin, avec déficit associé des plaquettes et du fibrinogène; il semble que ce soit là les typhoïdes hémorragiques les plus souvent associées, groupe auquel semble appartenir notre cas. GRANGAUD cite l'observation d'un garçon de 17 ans qui présente une typhoïde grave, une quarantaine de

pétéchies dans les régions sous-claviculaires et thoracique, une "bouche hémorragique". Les plaquettes sont à 22 000, le fibrinogène à 1,30 g; le caillot est irrétractile, le taux de prothrombine est à 100 %. Le thrombo-élastogramme est très perturbé, r est à 24 mm, K est illisible, l'amplitude maxima est inférieure à 20 mm.

o

Quel pronostic pouvons-nous tirer des observations de fièvre typhoïde hémorragique? Il est difficile, du fait de la discordance entre les symptômes cliniques et les modifications biologiques. Ce sont cependant d'après ces dernières que l'on peut établir quelques généralités:

il existe des formes sévères, à symptomatologie bruyante et d'autres à symptomatologie discrète, alors que les données biologiques sont alarmantes;

des formes bénignes, le plus souvent cliniquement discrètes, dont le syndrome biologique est insignifiant.

Il s'agit donc d'agir rapidement et efficacement, tant sur le plan du diagnostic que sur celui du traitement symptomatique et causal.

V. Physiopathogénie .

Il est intéressant de noter que les dernières acquisitions faites tant dans le domaine de l'hématologie que dans celui de la pathologie infectieuse vont être applicables aux typhoïdes hémorragiques, mais aussi aux autres types de complications éberthiennes, choc, syndrome neurologique, rejoignant ainsi les théories exprimées il y a déjà plusieurs décennies par des auteurs tel REILLY.

Tout d'abord, pour ce qui est de la nosologie des fièvres typhoïdes hémorragiques, il semble que des conclusions précises soient encore difficiles à formuler, pour la raison essentielle que les mécanismes provoquant ces complications sont multiples. La typhoïde hémorragique n'est pas sans rappeler d'autres maladies infectieuses hémorragiques, et plus particulièrement les purpuras infectieux. Mais il n'existe aucune comparaison possible par exemple avec le syndrome de WATERHOUSE FREDERICHSEN, ou purpura méningococcique fulminans. On pourrait davantage faire un parallèle avec le choc endotoxinique des septicémies, avec nécrose, collapsus; de plus le phénomène de SANARELLI-SCHWARTZMAN revêt un caractère dramatique que n'ont pas les typhoïdes hémorragiques.

On peut considérer les fièvres typhoïdes hémorragiques comme représentant le syndrome malin des maladies infectieuses; mais toutes les typhoïdes hémorragiques ne sont pas des

typhoïdes malignes, et nous avons dit et vu que ce type de complication était susceptible de survenir au cours d'une typhoïde qui s'annonçait banale, voire bénigne. C'est pourquoi on s'accorde actuellement à donner à la fièvre typhoïde hémorragique une place à part dans le groupe des purpuras infectieux.

Une notion qui n'est d'ailleurs pas nouvelle, a été récemment appliquée à des affections survenant dans des circonstances cliniques diverses, mais ayant en commun ce que l'on a appelé coagulopathie de consommation, et dont d'ailleurs la pathogénie n'est pas pleinement élucidée.

Il est intéressant de rappeler que dès 1899, JAKOWSKI avait formulé l'hypothèse que la formation des caillots dans la fièvre typhoïde était secondaire à une atteinte de l'endothélium.

Par la suite, d'autres auteurs, tels REAM et collaborateurs en 1965, ont pensé que l'endotoxine bactérienne pouvait entraîner des lésions des plaquettes sanguines d'où leur agglutination intravasculaire; enfin selon CORRIGAN et RAY, en 1968, ce serait l'intervention de l'hypotension et de l'anoxie tissulaire qui provoquerait puis entretiendrait ce trouble de la coagulation. Le syndrome hémorragique, cutané, muqueux, nasal, gastro-intestinal a été longtemps connu dans les thrombocytopénies.

Mais l'association d'un déficit des facteurs de coagulation avec diagnostic de coagulopathie de consommation n'a été d'abord décrite que dans des états septicémiques d'étiologies variées, dans lesquelles le bacille d'Eberth n'a

d'abord pas figuré. C'est ainsi qu'entre 1965 et 1968, RODRIGUEZ-ERDMANN, RAHAL, CORRIGAN ont étudié des coagulopathies de consommation dans des maladies infectieuses provoquées par Esch. Coli, Aerobacter aerogenes, Proteus vulgaris, Pseudomonas aeruginosa, Serratia marcescens, Neisseria meningitidis, Hemophilus influenzae, Staphylocoque doré, Streptocoque pyogène, Herellea.

DESTAING en 1965 dans sa belle étude des fièvres typhoïdes ne recherche pas à les rattacher à une coagulopathie de consommation, tout en précisant les troubles de l'hémostase. Et pourtant on savait que l'endotoxine typhique était capable de provoquer expérimentalement le phénomène de Schwartzman; FLEXNER dès 1902 avait décrit chez des malades atteints de fièvre typhoïde des thrombi hyalins, signe pathologique d'une coagulation intra-vasculaire.

HARDAWAY, MAC KAY, ont publié à partir de 1968 des travaux qui clarifiaient la question, sans y répondre d'ailleurs nettement.

En France, D. VERGOZ a fait le point des coagulopathies de consommation avec tant de précision que nous nous devons de lui emprunter certains passages concernant les bases théoriques et surtout l'étiologie des coagulopathies de consommation, car nous y trouvons des éléments applicables à la pathogénie des fièvres typhoïdes hémorragiques.

On part évidemment d'une affirmation à priori illogique, contradictoire, puisqu'il s'agit d'une part d'un syndrome hémorragique, d'autre part d'une coagulation intra-vasculaire, le premier étant déterminé par la seconde. Mais en reprenant

de plus près le mécanisme en cause dans la coagulation sanguine intra-vasculaire, on doit tenir compte du fait que toute coagulation entraîne la consommation de certains éléments, et le sang qui continue à circuler présente un sérum dépourvu de plaquettes, de fibrinogène, de prothrombine, d'accélélerine, de facteur VIII, en aval d'une coagulation intra-vasculaire.

L'héparine, si elle est administrée après la formation de la coagulation intra-vasculaire, peut éviter une extension, une reprise du processus, mais elle reste sans effet sur les thromboses constituées. Et ce sont ces dernières, précisément, qui ont des incidences hémodynamiques et métaboliques dangereuses pour la vie du sujet. La reperméabilisation vasculaire peut certes être effectuée par la fibrinolyse, agissant en tant que réaction spontanée, ou par administration d'agents protéolytiques.

Biologiquement, les coagulopathies de consommation, en fait dominées par un trouble de l'hémostase, sont caractérisées par la disparition des facteurs consommables, alors que les facteurs stables du sérum, trouvés après coagulation, demeurent normaux: proconvertine, facteur Stuart, facteur anti-hémophilique IX.

Un tel mécanisme réalisant une coagulopathie de consommation peut se produire dans des circonstances cliniques fort diverses. Nous rappellerons ici le tableau dressé par MAC KAY en 1965 :

1. Hémolyse intravasculaire: c'est ce qui se produit dans les transfusions de sang incompatible, dans l'hémoglobinurie nocturne paroxystique, dans les hémoglobinopathies, dans les

hémoglobinuries paroxystiques a frigore, dans les purpuras thrombo-hémolytiques thrombocytopéniques, dans les anémies hémolytiques acquises;

2. Passage dans le sang circulant d'extraits tissulaires: un tel mécanisme est possible dans le carcinome, la môle hydatiforme, la circulation extra-corporelle;

3. Endotoxines bactériennes circulantes: elles peuvent provenir de l'injection de sang contaminé, de méningococcémie, d'infection post-abortum et de rupture prématurée des membranes; dans les diarrhées infantiles, dans la pyodermite gangréneuse;

4. Formation de complexes antigène-anticorps: on peut l'invoquer dans le choc endotoxinique, le phénomène de Schwartzman;

5. Intervention d'agents physiques et chimiques: enzymes protéolytiques, dans la pancréatite aigüe hémorragique, dans l'embolie amniotique. Crises nitritoides; électrocution;

6. Anoxie et anoxémie: crush syndrome, arrêt cardiaque, intervention d'adrénaline;

7. Altération endothéliale par virus, rickettsies; hémangiome; insolation;

8. Inhibiteurs circulants de la fibrinolyse: acide epsilon aminocaproïque;

9. Thrombocytémies;

10. Etiologies inconnues: éclampsie.

Or précisément, parmi les étiologies principales de ces coagulopathies telles que les envisage MAC KAY, nous retrouvons un certain nombre d'éléments susceptibles d'intervenir isolément ou en association dans les hémorragies de la fièvre

typhoïde. Ce sont:

les endotoxines bactériennes circulantes dont la réalité n'est plus à démontrer et qui, précisément, sont rendues responsables de toute une série de symptômes, neurovégétatifs, du choc, susceptibles de compliquer une typhoïde;

la formation de complexes Ag-Ac qui peut avoir lieu dans les chocs endotoxiniques, lors du phénomène de SHWARTZMAN, deux circonstances observées chez les typhoïdiques;

l'altération endothéliale également reconnue comme susceptible d'être à l'origine des hémorragies éberthiennes.

Nous ferons donc figurer celles-ci parmi les coagulopathies de consommation en liaison avec l'état de choc déterminé par les accidents toxiques et infectieux. Ici les raisons de la coagulation intra-vasculaire sont nombreuses: altérations vasculaires fréquentes, ralentissement circulatoire également présent dans les états de choc. Quant à l'hypercoagulabilité, elle s'explique par la présence dans le sang circulant de substances bactériennes ou tissulaires à activité thromboplastiques. En effet dans les états de choc on constate les signes cliniques d'anoxie tissulaire, de souffrances viscérales diverses qui pourraient bien être la conséquence d'une coagulation intra-vasculaire disséminée. Mais inversement aussi, tissus et bactéries renferment des substances inhibitrices de la coagulation, ou activatrices de la fibrinolyse; la souffrance viscérale peut s'expliquer encore par bien d'autres mécanismes, les uns purement hémodynamiques, les autres toxiques ou énergétiques.

Quant au trouble biologique de l'hémostase, on peut le comparer à la coagulation intravasculaire expérimentale déclenchée par l'injection de thrombine ou de thromboplastine à l'animal (JOSSO 1968) : il y a alors disparition des facteurs consommables alors que la proconvertine et le facteur Stuart demeurent intacts. Or ce n'est pas ce qui a lieu en pathologie humaine où, au contraire, un abaissement de tous les facteurs de coagulation est observé, y compris ceux qui devraient être présents. Si vraiment on admet la réalité d'une coagulopathie de consommation, la disparition de la proconvertine, du facteur Stuart et du facteur IX relève d'un autre mécanisme (D.VERGOZ). Des exemples récents ont montré qu'il peut y avoir état de coagulation intra-vasculaire disséminée et diminution seulement très faible des facteurs consommables, ou même en présence d'un chiffre normal de fibrinogène, une hyperfibrinémie ayant pu exister auparavant, avec diminution seulement relative. VERGOZ arrive ainsi à admettre la réalité d'une coagulopathie de consommation lors même que les facteurs stables ont disparu et que les facteurs consommables ne le sont pas. Mais de telles spéculations sont peut-être dangereuses. Les recherches sont par ailleurs limitées par l'habituelle urgence de tels cas; la présence des produits de dégradation de la fibrine, la réalité anatomique de la coagulation intra-vasculaire au cours du choc, apporteraient des éléments concrets. Actuellement il faut se contenter surtout des notions tirées de l'expérimentation créant une coagulation intra-vasculaire indiscutable, la mise en

évidence de la fibrine intra-vasculaire est également une réalité.

Voyons les faits positifs à retenir: pour qu'il y ait consommation des facteurs de coagulation, il faut que le processus en cause connaisse une grande diffusion; et si lors d'examens anatomiques chez l'homme on ne constate habituellement pas de thrombi intra-vasculaires, c'est qu'une réaction fibrinolytique secondaire est intervenue pour les dissoudre. De plus, ces désordres de l'hémostase dans les états de choc ne s'accompagnent pas de fibrinolyse excessive.

VERGOZ regrette les incertitudes pathogéniques - et aussi thérapeutiques - qui continuent à planer sur les syndromes hémorragiques au cours des chocs, étant donné leur fréquence et leur gravité. Il suggère d'autres orientations de recherches pour expliquer la disparition des facteurs de coagulation: diminution de synthèse par la cellule hépatique, hypothèse logique mais qui n'explique ni la thrombopénie, ni la rapidité de disparition des facteurs de coagulation; catabolisme protidique général, surtout endo-intestinal, par franchissement de la barrière intestinale et réabsorption des acides aminés libérés par les enzymes digestives, catabolisme encore accru par les perturbations hémodynamiques du territoire splanchnique et les lésions muqueuses digestives observées lors du choc. Ce serait un arrêt de l'anabolisme et une exagération du catabolisme qui expliquerait la disparition rapide des protéines à activité coagulante; enfin il y a accumulation anormale de métabolites susceptibles d'exercer un effet dénaturant sur ces protéines hautement labiles.

C'est donc avec la plus extrême prudence que nous avons suggéré d'expliquer le syndrome hémorragique survenu au cours d'une fièvre typhoïde chez notre malade par la notion nouvelle de coagulopathie de consommation. Quoiqu'il en soit, dans l'immédiat, il nous faut prendre une position plus solide et envisager l'attitude thérapeutique à adopter en face d'un tel syndrome hémorragique compliquant dangereusement une fièvre typhoïde.

VI. Traitement .

Le traitement de l'infection éberthienne, même si elle se complique de manifestations hémorragiques, conserve sa base antibiothérapique spécifique: le chloramphénicol ou l'ampicilline.

Mais il faut y ajouter des mesures symptomatiques dictées par les données biologiques: au premier rang, les transfusions sanguines sont indispensables, mais elles ne suffisent pas. On cherchera aussi à renforcer l'endothélium vasculaire en s'adressant à la vitaminothérapie P et C. On s'efforcera de parer, surtout, à la thrombopénie, par les transfusions de purées plaquettaires, et par une corticothérapie à doses élevées. Tel est le traitement systématiquement prescrit par DESTAING chaque fois que la thrombopénie était sévère. Les corticoïdes n'augmentent sans doute pas le nombre des plaquettes, mais on peut penser qu'ils favorisent la maturation mégakariocytaire et renforcent la résistance capillaire.

La fibrinopénie importante, les coulées hémorragiques, annoncent une possible fibrinolyse que l'on tentera d'éviter par la prescription des inhibiteurs de la fibrinolyse. DESTAING a traité deux de ses malades par l'acide amino-caproïque avec des résultats satisfaisants. Il est certain que dans tous les cas de fièvre typhoïde hémorragique, un apport de fibrinogène

et de plaquettes s'impose: la transfusion de sang frais sili-coné trouve ici une indication impérative, et nous avons pu nous même en mesurer les effets.

Dans les coagulopathies de consommation, l'administration d'héparine et d'agents fibrinolytiques serait justifiée. Mais si l'atteinte est trop sévère, on aura recours à l'apport de facteurs sanguins de la coagulation, ou d'inhibiteurs de fibrinolyse, si la réaction fibrinolytique spontanée devient dominante. Mais il faut se souvenir qu'en face de problèmes aussi complexes, les moyens d'action ne sont pas sans danger et un diagnostic précis s'impose avant tout, en ce qui concerne pour chaque cas la cause et le mécanisme de la coagulation intra-vasculaire, le retentissement clinique, hémodynamique et anoxique à l'échelon tissulaire, le trouble plus particulier en cause dans l'hémostase, sa correction par les anticoagulants. On comprend que DESTAING recommande la prudence lors des décisions thérapeutiques devant une coagulopathie de consommation. Les agents thrombolytiques, fibrinolytiques sont difficiles à manier. Il est plus facile d'injecter de l'héparine, mais il faut en connaître les indications et les conséquences en présence d'un malade hémorragique. L'héparine ne paraît applicable que lorsqu'une consommation des facteurs de coagulation peut être établie: dans la maladie de MARCHIAFAVA, la maladie de MOSCHKOWICZ, l'angiomatose géante. Mais dans le choc, de quelque origine qu'il relève, l'abstention est préférable parce que la coagulation intra-vasculaire n'est pas certaine, et parce que, surtout, le trouble de l'hémostase

est particulièrement intense. " Une pareille hypocoagulabilité serait considérée comme folie dangereuse si elle était le fruit d'un acte thérapeutique". Et pourtant on a proposé de recourir à l'héparine, qui aggraverait encore la situation. Les produits de dégradation du fibrinogène possèdent une activité antithrombique spontanée suffisante pour n'avoir pas besoin d'être renforcée par l'héparine (J.P. SOULIER). Il serait plus logique de ramener l'hémostase à la normale, mais on risquerait ainsi de déclencher la reprise de la coagulation intra-vasculaire. L'idéal serait de réduire modérément le trouble de l'hémostase par l'apport en facteurs de coagulation, afin d'obtenir le degré d'hypocoagulabilité tel qu'on cherche à l'obtenir au cours des traitements anticoagulants. Idéal très difficile à atteindre sur le plan pratique, parce que la durée de vie des facteurs de coagulation est ici anormale, leur action est fugace, modérée. L'injection de sang hépariné ne corrige pas le déficit profond en accélélerine. Dans les coagulopathies de consommation, la situation est dominée par l'instabilité, l'héparine utile à un moment devenant dangereuse l'instant d'après. L'installation d'une hypocoagulabilité modérée ne serait souhaitable que si la coagulation intra-vasculaire est acceptée et s'il n'existe pas cette contre-indication majeure qu'est une plaie vasculaire.

Du point de vue de l'hémostase, l'exsanguino-transfusion de sang frais recueilli sur acide citrique sans adjonction d'héparine serait théoriquement le meilleur moyen de rétablir l'hémostase, puisque le sang frais apporte les activateurs de la coagulation indispensables à une hémostase normale.

VII. Conclusions .

I. Depuis la vaccination T.A.B., depuis surtout l'avènement de l'antibiothérapie spécifique par chloramphénicol, les formes compliquées de la fièvre typhoïde se raréfient; syndrome encéphalitique, neurologique, formes cardio-vasculaires, évolution en rechutes, et enfin manifestations hémorragiques ne sont plus qu'exceptionnellement observés, sauf, semble-t-il, en milieu nord-africain. Nous avons eu l'occasion de suivre un cas de fièvre typhoïde hémorragique dont l'intérêt dogmatique et pratique est si évident, que nous en avons fait le centre de notre travail.

II. Les hémorragies susceptibles de compliquer une typhoïde paraissant bénigne, à fortiori lorsqu'elle s'avère grave, sont très polymorphes: surtout cutanées, à type de purpura plus ou moins étendu au revêtement épidermique, mais aussi muqueuses, gingivales, linguales, nasales; plus rarement viscérales et alors surtout intestinales, comme ce fut le cas chez notre malade.

III. Le syndrome biologique est dominé par une thrombopénie pratiquement constante, une fibrinopénie fréquente, une diminution de l'amplitude maxima du thrombo-élastogramme;

l'atteinte vasculaire isolée est rare, le déficit plaquettaire isolé, ou la fibrinopénie isolée sont possibles; mais le plus souvent il s'agit d'un déficit associé des plaquettes et du fibrinogène.

IV. Le mécanisme exact de ces hémorragies reste discuté. Retentissement sympathique de l'endotoxine, lésions de vascularite, ont été et sont encore invoqués. Mais la notion nouvelle de coagulopathies de consommation nous semble bien correspondre aux circonstances étiologiques dans lesquelles ces hémorragies infectieuses apparaissent, et aux données des tests d'hémostase. Une coagulation sanguine intra-vasculaire, difficile à démontrer en clinique humaine, pourrait cependant se produire sous l'action du choc toxinique éberthien avec consommation des facteurs de coagulation, troubles de l'hémostase dans le sens d'une hypocoagulabilité sanguine très importante.

V. Le traitement des fièvres typhoïdes hémorragiques comporte l'antibiothérapie spécifique, la réparation de la volémie et de l'hémostase par des transfusions de sang frais, voire sur matériel siliconé; la correction du trouble doit être prudente, car ces coagulopathies de consommation se caractérisent par une grande instabilité.

Bibliographie.

- ALLEN N. Typhoid fever with consumption coagulopathy
 NOMANBHOY Y. Jour.Am.Med.Assoc. 28 avril 1969 208
 GREEN D. p.689-692
 DUNEA G.
- AMSTUTZ Ph. Les anomalies de l'hémostase dans le choc
 GIBERT C. infectieux
 SZEKELY A.M. Coagulation (Lyon) mars 1969 2 p.37-43
- BARIETY M. Dix cas de fièvres typhoïdes et paratyphoïdes
 COURY Ch. observées depuis quatre ans dans un service
 THIBAULT Ph. parisien de médecine générale
 LAMELIN J.P. Bull.Mém.Soc.Méd.Hôp.Paris 1960 76 p.892-902
- BONNET D. Deux observations de fièvre typhoïde à re-
 PORTAL A. chutes multiples
 DARBON A. Bull.Soc.Méd.Mil.Française 21 avril 1960
54 p.110-114
- DESTAING F. Signification du thrombo-élastogramme en regard
 DUZER A. des autres tests de l'hémostase. Valeur du
 PORTIER A. thrombo-élastogramme dans les différentes
 maladies de la coagulation
 Pathol.Biol.1960 8 p.1109-1128
- DESTAING F. La fièvre typhoïde hémorragique
 GRANGAUD J.P. Presse Méd. 18 sept.1965 73 p.2149-2152
- GRANGAUD J.P. Les fièvres typhoïdes hémorragiques à Alger
 Thèse de Rennes 1966
- HARDAWAY R.M. Studies on the role of intravascular coagula-
 BRUNE W.H. tion in irreversible hemorrhagic shock
 GEEVER E.F. Ann.Surg.1962 155 p.241-250
 BURNS J.W.
 MOCK H.P.

- KULAS J.P. The effect of vasoactive antagonists in endotoxine shock
Am.Heart Journ. juin 1964 67 p.764-778
- LAABAN J.
SCHNECK G.
MAYER J. Cinquante ans de fièvres typhoïdes et paratyphoïdes observés dans la zone Ouest-Constantinois. Bull.Soc.Méd.Mil.Française 18 mai 1961 55 p.184-191
- LARRIBAUD J.
MEMIN Y.
YVER L.
CHEVREL M.
ERHART Ch.
THABAUT A. A propos de 155 cas de salmonelloses observés dans l'Algérois en deux ans
Revue Corps Santé Armées fév.1961 11 p. 67-75
- LARRIBAUD J. Les récentes épidémies de Salmonelloses en Afrique du Nord. Revue Corps Santé Armées juin 1962 3 p. 555-560
- LAVERDANT Ch. A propos de soixante cas de fièvres typho-paratyphoïdes observées durant l'été 1959 dans la zone Ouest-Constantinois
Revue Corps Santé Armées fév 1961 2 p.77-85
- LILLEHEL R.C. Physiology and therapy of bacteriemic shock
Experimental and clinical observations
Am.Journ.Cardiol.nov.1963 12 p.599-613
- MORIAU M.
MASURE R. Diagnostic et traitement des processus de coagulation intra-vasculaire
Nouvelle Revue Fr.Hématol.janv.fév.1968 8 n°1
- THABAUT A.
OURIOUX C.
ANTOINE H. 176 fièvres typho-paratyphoïdes observées en deux ans dans l'Est-Algérien. Etude épidémiologique, clinique et bactériologique
Presse Méd. 4 avril 1964 72 p.987-992
- THIODET J.
FOURRIER A.
ARROYO H. Complications cardiovasculaires de la fièvre typhoïde et perturbations du métabolisme cellulaire.
Presse Méd. 27 juin 1959 67 p.1305-1307
- VERGOZ D. Les coagulopathies de consommation; définition, et limites d'application d'un concept, notamment dans le domaine des états de choc
Presse Méd. 24 fév.1971 79 p.431-434

Table des Matières.

	pages
I. Introduction.....	1
II. Observation.....	5
III. Place des complications hémorragiques dans les formes graves de la fièvre typhoïde.....	10
IV. La fièvre typhoïde hémorragique.....	16
V. Physiopathogénie.....	26
VI. Traitement.....	35
VII. Conclusions.....	38
Bibliographie.....	40

Faculté de Médecine Pitié Salpêtrière

Dossier n° 4826 L

Année 1971

THESE

pour le Doctorat en Médecine (Diplôme d'Etat) par

VU

PERMIS D'IMPRIMER

LE RECTEUR

L'ACADÉMIE DE PARIS

Jacques SCHILLER

Annali Né le 28 janvier 1938 à Tananarive (Madagascar)

Contribution à l'étude des formes hémorragiques de la
fièvre typhoïde. A propos d'une observation personnelle.

Vu le Président de l'Académie

Fred...

Henri...

Paris

169 avenue de Choisy
Paris XIII^e

